

NOTICE OMS

DESCRIPTION

Cervarix suspension injectable
Vaccin Papillomavirus Humain [Types 16, 18] (Recombinant, avec adjuvant, adsorbé)

1 dose (0,5 ml) contient :

Protéine L1 de Papillomavirus Humain ¹ de type 16 ^{2,3,4}	20 microgrammes
Protéine L1 de Papillomavirus Humain ¹ de type 18 ^{2,3,4}	20 microgrammes

¹Papillomavirus Humain = HPV

²avec adjuvant AS04 contenant :

3- <i>O</i> -desacyl-4'-monophosphoryl lipide A (MPL) ³	50 microgrammes
--------------------------------------------------------------------	-----------------

³ adsorbé sur hydroxyde d'aluminium hydraté (Al(OH) ₃)	0,5 milligrammes Al ³⁺ au total
-------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------

⁴Protéine L1 sous forme de pseudo particules virales non infectieuses produites par la technique de l'ADN recombinant avec un système d'expression utilisant le Baculovirus et les cellules Hi-5 Rix4446 dérivées de *Trichoplusia ni*.

Excipients: Chlorure de sodium, phosphate monosodique dihydraté, eau pour préparations injectables

ADMINISTRATION

Cervarix doit être administré par voie intramusculaire dans la région deltoïdienne (voir aussi rubriques *Schéma de vaccination* et *Précautions*).

Cervarix ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire ou intradermique. Il n'existe pas de donnée disponible sur l'administration de Cervarix par voie sous-cutanée (voir rubrique *Précautions*).

Si Cervarix est co-administré avec un autre vaccin injectable, les vaccins doivent toujours être administrés en des sites d'injection différents (voir rubrique *Schéma de vaccination*).

Cervarix est une suspension trouble blanche. Durant le stockage du flacon, un fin dépôt blanc avec un surnageant incolore et limpide peut être observé. Ceci n'est pas un signe de détérioration.

Avant administration, le contenu du flacon doit être inspecté visuellement, avant et après agitation, pour détecter la présence éventuelle de toute particule étrangère et/ou altération de l'aspect physique. Si l'un ou l'autre cas est observé, jeter le vaccin.

Le vaccin doit être bien agité avant utilisation.

Flacon multidose

Après la première ouverture du flacon **multidose**, l'utilisation immédiate est recommandée. Si le vaccin n'est pas utilisé immédiatement, le flacon multidose doit être éliminé à la fin de chaque séance d'immunisation ou 6 heures après la première ouverture du flacon, selon la première occurrence. Le vaccin restant doit être conservé à une température comprise entre 2 °C et 8 °C à l'abri du soleil.

Lors de l'utilisation d'un flacon multidose, chaque dose doit être prélevée en utilisant une aiguille et une seringue stériles. Comme pour tous les vaccins, une dose du vaccin doit être prélevée sous des conditions aseptiques et des précautions doivent être prises pour éviter la contamination du contenu.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

SCHÉMA DE VACCINATION

Cervarix est un vaccin indiqué à partir de l'âge de 9 ans pour la prévention des lésions ano-génitales (cervicales, vulvaires, vaginales et anales) précancéreuses et des cancers du col de l'utérus et de l'anus dus à certains types oncogènes de Papillomavirus Humains (HPV). Voir rubriques *Précautions* et *Propriétés pharmacologiques* pour des informations importantes concernant les données soutenant cette indication.

Cervarix doit être administré selon les recommandations officielles.

Le schéma de vaccination dépend de l'âge de la patiente.

Âge au moment de la première injection	Schéma de vaccination
9 ans à 14 ans inclus*	Deux doses de 0,5 ml chacune. La deuxième dose est administrée entre 5 et 13 mois après la première dose
À partir de 15 ans	Trois doses de 0,5 ml à 0, 1 et 6 mois**

*Si la deuxième dose de vaccin est administrée avant le 5^{ème} mois suivant la première dose, une troisième dose doit toujours être administrée.

**Si une flexibilité est nécessaire dans le schéma vaccinal, la deuxième dose peut être administrée entre 1 mois et 2,5 mois après la première dose et la troisième dose entre 5 et 12 mois après la première dose.

La nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie (voir rubrique *Propriétés pharmacologiques*).

Il est recommandé aux sujets qui ont reçu une première dose de Cervarix de terminer le schéma de vaccination avec Cervarix (voir rubrique *Précautions*).

Population pédiatrique (enfants < 9 ans)

Cervarix n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 9 ans en raison de données limitées de tolérance et d'immunogénicité dans cette population.

Dans toutes les études cliniques, les sujets qui avaient reçu des immunoglobulines ou des produits dérivés du sang au cours des 3 mois précédant la première dose de vaccin ont été exclus.

Utilisation avec d'autres vaccins

Cervarix peut être administré simultanément avec :

- un vaccin combiné de rappel diphtérique (d), tétanique (T) et coquelucheux [acellulaire] (ca) avec ou sans valence poliomyélitique inactivée (P) (vaccins dTca, dTca-P),
- un vaccin combiné contre l'hépatite A (vaccin inactivé) et contre l'hépatite B (ADNr) (vaccin HAB),
- un vaccin méningococcique des groupes A, C, W-135, Y conjugué à l'anatoxine tétanique (MenACWY-TT).

Si Cervarix est co-administré avec un autre vaccin injectable, les vaccins doivent toujours être administrés en des sites d'injection différents.

Utilisation avec des contraceptifs hormonaux

Dans les études cliniques, environ 60% des femmes ayant reçu Cervarix prenaient des contraceptifs hormonaux. Il n'a pas été démontré que la contraception hormonale a un impact sur l'efficacité de Cervarix.

Utilisation avec des traitements immunosuppresseurs systémiques

Voir rubrique *Précautions*.

EFFETS INDESIRABLES

Résumé du profil d'innocuité

Dans les études cliniques, qui ont inclus des filles et des femmes âgées de 10 à 72 ans (parmi lesquelles 79,2% étaient âgées de 10 à 25 ans au moment de l'inclusion), Cervarix a été administré à 16 142 sujets de sexe féminin tandis que 13 811 sujets de sexe masculin ont reçu le produit contrôle. Ces sujets ont été suivis pendant toute la durée de l'étude pour détecter des événements indésirables graves. Dans un sous-groupe prédéfini de sujets (Cervarix = 8 130 *versus* contrôle = 5 786), les événements indésirables ont été suivis durant les 30 jours suivant chaque injection. Au cours de deux études cliniques incluant des sujets de sexe masculin âgés de 10 à 18 ans, 2 617 sujets de sexe masculin ont reçu Cervarix et ont fait l'objet d'une surveillance active afin d'évaluer la tolérance du vaccin.

L'effet indésirable le plus fréquemment observé après l'administration du vaccin a été une douleur au site d'injection survenue après administration de 78% de l'ensemble des doses. La majorité de ces effets a été d'intensité légère à modérée et de courte durée.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables considérés comme étant au moins possiblement liés à la vaccination ont été classés selon leur fréquence :

Les fréquences sont définies comme suit :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Études cliniques		
Infections et infestations	Peu fréquent	Infection des voies respiratoires supérieures
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Peu fréquent	Sensation vertigineuse
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Troubles gastro-intestinaux incluant nausées, vomissements, diarrhée et douleur abdominale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Démangeaisons/prurit, éruption cutanée, urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Myalgies
	Fréquent	Arthralgies
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Réactions au site d'injection incluant douleur, rougeur, gonflement ; fatigue
	Fréquent	Fièvre (≥ 38 °C)
	Peu fréquent	Autres réactions au site d'injection telle qu'induration, paresthésie locale
Surveillance post-commercialisation		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquence indéterminée*	Lymphadénopathie
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée*	Réactions allergiques (incluant des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes), œdème de

		Quincke
Affections du système nerveux	Fréquence indéterminée*	Syncope ou réaction vaso-vagale à l'injection, parfois accompagnées de mouvements tonico-cloniques (voir rubrique <i>Précautions</i>)

*Étant donné que ces événements ont été notifiés de manière spontanée, il n'est pas possible d'estimer leur fréquence de façon fiable.

Au cours des essais cliniques, le profil de tolérance observé chez les sujets avec une infection (antérieure ou en cours) par HPV a été semblable à celui observé chez les sujets qui avaient un test ADN négatif pour les HPV oncogènes ou qui étaient séronégatifs pour les anticorps anti-HPV 16 et anti-HPV 18.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique *Description*.

PRÉCAUTIONS

Comme avec tous les vaccins injectables, il est recommandé de toujours disposer d'un traitement médical approprié et d'assurer une surveillance pour le cas rare où surviendrait une réaction anaphylactique suivant l'administration du vaccin.

Une syncope (évanouissement) peut survenir après toute vaccination, voire même avant, en particulier chez les adolescents, comme réaction psychogène à l'injection. Ceci peut s'accompagner de plusieurs signes neurologiques comme un trouble transitoire de la vision, des paresthésies et des mouvements tonico-cloniques des membres durant la phase de récupération. Il est important que des mesures soient mises en place afin d'éviter des blessures en cas d'évanouissement.

L'administration de Cervarix doit être différée chez les sujets souffrant d'une maladie fébrile aiguë sévère. Cependant, la présence d'une infection mineure telle qu'un rhume n'est pas une contre-indication à la vaccination.

Le vaccin ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire ou intradermique. Il n'existe pas de donnée disponible sur l'administration de Cervarix par voie sous-cutanée.

Comme avec les autres vaccins administrés par voie intramusculaire, Cervarix doit être administré avec précaution chez les sujets présentant une thrombocytopénie ou un trouble de la coagulation, en raison du risque de saignement qui peut survenir lors de l'administration intramusculaire du vaccin chez ces sujets.

Comme pour tout vaccin, une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue chez tous les sujets vaccinés.

Cervarix protège uniquement contre les maladies dues aux HPV de types 16 et 18 et dans une certaine mesure contre les maladies provoquées par certains autres types d'HPV oncogènes apparentés (voir rubrique *Propriétés pharmacologiques*). Par conséquent, les mesures appropriées de précaution vis-à-vis des maladies sexuellement transmissibles doivent continuer à être prises.

Le vaccin doit être utilisé uniquement en prévention et n'a pas d'effet sur les infections HPV en cours ni sur des maladies cliniques préexistantes dues aux HPV. Le vaccin n'a pas démontré d'effet thérapeutique. Le vaccin n'est donc pas indiqué pour le traitement du cancer du col de l'utérus ou des néoplasies cervicales intraépithéliales (CIN). Il n'est pas non plus destiné à prévenir la progression

d'autres lésions préexistantes associées aux HPV ou d'autres infections déjà présentes dues aux HPV vaccinaux ou non vaccinaux (voir rubrique *Propriétés pharmacologiques «Efficacité chez les femmes ayant une infection prouvée par HPV-16 ou HPV-18 à l'inclusion dans l'étude.»*).

La vaccination ne remplace pas le dépistage en routine du cancer du col de l'utérus. Étant donné qu'aucun vaccin n'est efficace à 100% et que Cervarix ne protège pas contre tous les types d'HPV, ou contre les infections déjà existantes dues aux HPV, le dépistage en routine du cancer du col de l'utérus reste très important et doit suivre les recommandations locales.

La durée de la protection n'a pas encore été totalement établie. Le calendrier et la nécessité de dose(s) de rappel n'ont pas été établis.

À l'exception des sujets présentant une infection asymptomatique par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez lesquels il existe des données d'immunogénicité (voir rubrique *Propriétés pharmacologiques*), il n'y a pas de données sur l'utilisation de Cervarix chez les sujets qui présentent une altération de la réponse immunitaire comme, par exemple, les sujets recevant un traitement immunosuppresseur. Comme avec les autres vaccins, une réponse immunitaire satisfaisante peut ne pas être obtenue chez ces sujets.

On ne dispose d'aucune donnée de tolérance, d'immunogénicité ou d'efficacité soutenant l'interchangeabilité de Cervarix avec d'autres vaccins HPV.

Grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune étude spécifique utilisant ce vaccin chez la femme enceinte n'a été réalisée. Les données recueillies au sujet de femmes enceintes dans le cadre de registres de grossesses, d'études épidémiologiques et d'expositions accidentelles lors d'études cliniques sont insuffisantes pour déterminer si la vaccination avec Cervarix a une influence sur le risque d'issues anormales de grossesses, y compris de fausses-couches.

Cependant lors du programme de développement clinique, un total de 10 476 grossesses a été rapporté incluant 5 387 femmes qui avaient reçu Cervarix. De manière générale, les proportions des issues de grossesse (par exemple, nouveau-né normal, nouveau-né anormal incluant les anomalies congénitales, naissance prématurée et fausse-couche) ont été comparables, quel que soit le groupe vacciné, Cervarix ou autre.

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité, la gestation, le développement embryonnaire ou foetal, la parturition ou le développement post-natal (voir rubrique *Données de sécurité précliniques*).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Cervarix pendant la grossesse. Il est conseillé aux femmes enceintes ou qui tentent de l'être de reporter ou d'interrompre la vaccination jusqu'au terme de la grossesse.

Allaitement

L'effet sur les nourrissons allaités de l'administration de Cervarix chez leurs mères n'a pas été évalué dans des études cliniques.

Cervarix ne doit être utilisé pendant l'allaitement que si les avantages potentiels l'emportent sur les risques éventuels.

Fertilité

Il n'existe pas de données relatives à la fertilité.

Effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, certains des effets mentionnés dans la rubrique *Effets indésirables* peuvent affecter temporairement la capacité à conduire ou à utiliser des machines.

Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

Données de sécurité précliniques

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration unique et répétée, tolérance locale, fertilité, toxicité embryonnaire, fœtale et post-natale (jusqu'à la fin de la période de lactation), n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les données sérologiques suggèrent un passage des anticorps anti-HPV 16 et anti-HPV 18 dans le lait durant la période de lactation chez le rat. Cependant, on ne sait pas si les anticorps induits par la vaccination sont excrétés dans le lait maternel humain.

Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Pour cette rubrique, se reporter à la Informations sur le produit OMS sur le site Internet de l'OMS.

CONSERVATION

La date de péremption est indiquée sur l'étiquette et sur l'emballage.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C)

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Cervarix doit être administré dès que possible après avoir été sorti du réfrigérateur.

Cependant, pour les présentations unidose et multidose, la stabilité a été démontrée lorsqu'il a été conservé hors du réfrigérateur jusqu'à 3 jours à des températures comprises entre 8 °C et 25 °C, ou jusqu'à 1 jour à des températures comprises entre 25 °C et 37 °C. Le vaccin sera jeté s'il n'a pas été utilisé à la fin de cette période.

Flacon multidose

Pour les conditions de conservation après première ouverture, voir la rubrique *Précautions* particulières d'élimination et manipulation.

PRÉSENTATION

Présentation monodose

0,5 ml de suspension en flacon (verre de type I) pour 1 dose avec un bouchon (caoutchouc butyle) en boîtes de 1, 10 et 100.

Présentation multidose : 2 doses

1 ml de suspension en flacon (verre de type I) pour 2 doses avec un bouchon (caoutchouc butyle) en boîtes de 1, 10 et 100.

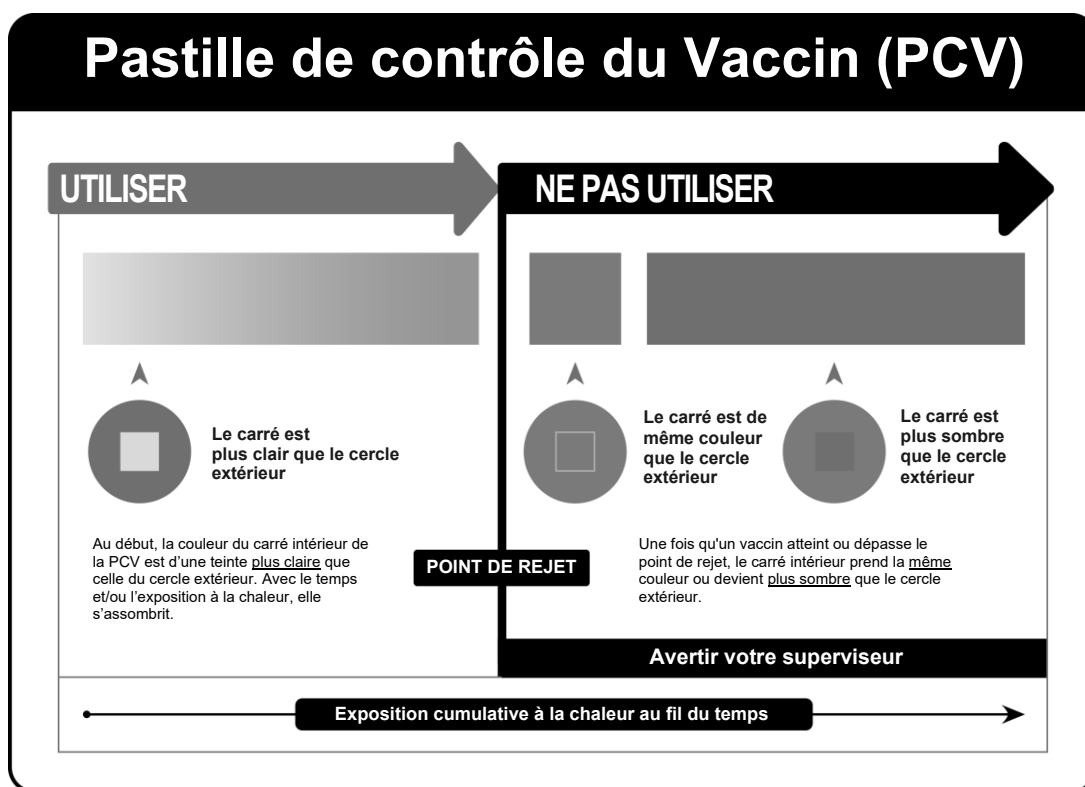
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Pastille de Contrôle du Vaccin (voir l'infographie de la PCV à la fin de la notice)

La pastille de contrôle du vaccin (PCV) fait partie de l'étiquette ou du bouchon du flacon utilisés pour tous les lots de Cervarix fournis par GlaxoSmithKline Biologicals. Le point de couleur qui apparaît sur l'étiquette du flacon pour 1 dose (0,5 ml) ou sur le bouchon du flacon pour 2 doses (1 ml) est une PCV. C'est une pastille sensible à la température au cours du temps qui donne une indication de la chaleur cumulée à laquelle le flacon a été exposé. Elle avertit l'utilisateur final lorsque l'exposition à la chaleur peut avoir dégradé le vaccin au-delà d'un niveau acceptable.

L'interprétation de la PCV est simple. Vérifier le carré intérieur. Sa couleur change progressivement. Tant que la couleur du carré est plus claire que celle du cercle extérieur, le vaccin peut être utilisé. Dès que le carré intérieur est de la même couleur que le cercle extérieur ou plus foncé que le cercle extérieur, le flacon en verre doit être éliminé.

Il est absolument essentiel de veiller à ce que les conditions de conservation indiquées ci-dessus (notamment la chaîne du froid) soient respectées. GlaxoSmithKline Biologicals n'assumera aucune responsabilité si Cervarix n'a pas été conservé conformément à ces instructions de conservation.



Pour des renseignements supplémentaires, veuillez vous adresser au fabricant.

Les marques déposées sont détenues, en pleine propriété ou sous licence, par le groupe GSK.

WHO Leaflet

Version number: GDS27 / WHO Leaflet 09 / Date: 03/12/2021

©2022 GSK group of companies or its licensor

Manufacturer:

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgium.

Tel : (32) 2 656 81 11